

До питання профілактики ускладненого перебігу вагітності при недостатності та дефіциті вітаміну D

В.І. Пирогова, С.О. Шурпак, Н.І. Жемела, Л.І. Голота

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: оцінювання впливу вживання водорозчинної форми холекальциферолу (Аквадетрим) на перебіг гестаційного процесу.

Матеріали та методи. Для оцінювання поширеності недостатності (29–20 нг/мл) або дефіциту (менше ніж 20 нг/мл) вітаміну D було обстежено 183 жінки у віці 20–38 років.

Основну групу склали 75 жінок, які на стадії прекоцепції і перших 12 тижнів вагітності отримували окрім фолієвої кислоти і йодиду калію в офіційних дозах водорозчинну форму холекальциферолу в дозах від 500 до 1000 МО; 35 пацієнок, які на стадії прекоцепції і перших 12 тижнів вагітності отримували тільки фолієву кислоту і йодид калію в офіційних дозах, увійшли до групи порівняння.

Вплив Аквадетриму на перебіг вагітності оцінювали за частотою загрози і переривання вагітності в I і II триместрах, передчасних пологів (з 22 до 37 тиж вагітності), преєклампсії, розвитку гестаційного цукрового діабету.

Дослідження рівня 25(OH)D у сироватці крові проводили методом імунохімії на аналізаторі Cobas 6000 з тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія) при включенні в дослідження, через 1, 3 і 6 місяців. Достатнім рівнем 25(OH)D у сироватці крові вважали концентрацію 30–60 нг/мл; недостатністю – концентрацію 25(OH)D 20–29 нг/мл; дефіцитом – менш ніж 20 нг/мл.

Результати. Недостатність і дефіцит вітаміну D виявлені у 68,3% обстежених, з яких 110 жінок у віці з 21 до 35 років були включені в дослідження. Контрольну групу склали 58 жінок з достатнім рівнем вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому 33,65±2,5 нг/мл). При дефіциті вітаміну D концентрація 25(OH)D у сироватці крові коливалася від 17,1 до 5,0 нг/мл (в середньому 11,32±4,23 нг/мл), а при недостатності – в середньому 23,35±1,82 нг/мл (p<0,001). Важкий дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові 6,50±1,05 нг/мл) виявлений у 35,7% пацієнок.

Частота дефіциту вітаміну D була вищою у жінок з надмірною масою тіла (ІМТ 27–29,9 кг/м²) і ожирінням (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) (p<0,01).

Дози препарату Аквадетрим визначали за ступенем недостатності вітаміну D. У підгрупі I-O при середній концентрації 25(OH)D у сироватці крові 23,80±1,91 нг/мл отримували Аквадетрим по 500 МО щодня протягом 3 місяців до планованої вагітності.

У підгрупі II-O з дефіцитом вітаміну D (25(OH)D у сироватці крові (в середньому 11,84±4,11 нг/мл) отримували Аквадетрим по 1000 МО щодня протягом 3 місяців.

В обох підгрупах було встановлено зростання концентрації 25(OH)D у сироватці крові. Вживання 500 МО Аквадетриму щодня протягом 3 місяців у 64% пацієнок з дефіцитом і недостатністю вітаміну D дозволив досягти нижньої межі достатнього рівня вітаміну D (31,7 ± 1,2 нг/мл при 28,5 ± 4,1 нг/мл в середньому у підгрупі).

У II-O підгрупі приріст концентрації 25(OH)D у сироватці крові при вживанні 1000 МО Аквадетриму мав значні

індивідуальні коливання: через 1 місяць рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому в 1,5 рази перевищував початковий (p<0,05), а через 3 місяці було досягнуто «зрушення» лабораторного показника з «дефіцит вітаміну D» (11,84±4,11 нг/мл) до «недостатність вітаміну D» (24,2±1,3 нг/мл) (p<0,05) у 72% пацієнок.

Частота невиношування до 21 тижня вагітності при некоригованому дефіциті вітаміну D складала 20% при 2,9% (p<0,001) в основній групі, де пацієнтки отримували Аквадетрим. Частота пізніх ускладнень вагітностей (розвиток дисфункції плаценти, преєклампсії, ранні передчасні пологи) у вагітних, які отримали Аквадетрим з моменту підготовки до вагітності (500–1000 МО) і по 500 МО в день протягом I триместру, був достовірно нижче – 5,7% при 20,0% у групі порівняння (p<0,001).

Заключення. Диференційована корекція недостатності і дефіциту вітаміну D з етапу прегравідарної підготовки і протягом I триместру гестації препаратом Аквадетрим («Polpharma», Польща) дозволяє зменшити частоту невиношування вагітності з 20% до 2,9% і розвиток пізніх гестаційних ускладнень з 20% до 5,7%. Призначення Аквадетриму у пацієнок з початковими недостатністю і дефіцитом вітаміну D не може обмежуватися тільки прегравідарною підготовкою і I триместром вагітності, оскільки на пізніх термінах гестації необхідно задовольняти підвищене споживання Ca для мінералізації скелета плода і потреба у вітаміні D тільки зростає, що необхідно враховувати у плані ведення вагітних.

Ключові слова: недостатність і дефіцит вітаміну D, Аквадетрим, невиношування вагітності, гестаційний цукровий діабет.

Збереження життя та здоров'я матерів і дітей, за визначенням ООН, як одна з основних Цілей Розвитку Тисячоліття є стратегічно важливим пріоритетним завданням кожної держави в галузі охорони здоров'я. Актуальним питанням сучасного акушерства залишається попередження різноманітних ускладнень гестаційного процесу (преєклампсії вагітних, невиношування, плацентарної недостатності тощо), які зумовлюють високий рівень репродуктивних втрат, народження дітей з екстремально низькою масою тіла, і відповідно високий рівень перинатальної і материнської захворюваності.

Одним з аспектів низки ускладнень вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів, що широко вивчаються сьогодні провідними вченими багатьох країн, є баланс вітаміну D протягом вагітності та грудного вигодовування [9, 13, 17, 22].

За даними численних досліджень, недостатність вітаміну D має місце у половині населення світу, саме тому зростає зацікавленість у розшифровці метаболізму вітаміну D в організмі людини і вивчення його багатогранного впливу на організм [3, 4, 6, 10, 17]. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, 30–50% населення, що проживає в Європі і США, має недостатність вітаміну D, а висока

поширеність дефіциту і недостатності вітаміну D була виявлена навіть в такій країні, як Бразилія, незважаючи на наявність достатньої сонячної інсоляції [10, 12, 20, 22].

За даними вітчизняних авторів, факторами розвитку дефіциту вітаміну D серед населення України є жіноча стать, ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) понад 35 кг/м²), дефіцит маси тіла (ІМТ менше 18,5 кг/м²), зимова пора року та проживання не в Південному регіоні країни [3]. Даними багатьох авторів підтверджується зворотний зв'язок між рівнем 25(ОН)D та ІМТ понад 30 кг/м²: ожиріння асоціюється з дефіцитом вітаміну D [4, 12].

До 80-х років ХХ сторіччя історія вивчення вітаміну D зводилася до дослідження механізмів регуляції засвоєння кальцію і фосфору в кістках. З виявленням рецепторів до вітаміну D в різних тканинах організму почалося інтенсивне вивчення його ролі у регуляції роботи імунної та серцево-судинної систем, перебігу вагітності, розвитку плода і новонародженого, онкопротекції тощо. В останні роки встановлено, що рецептори вітаміну D₃ (VDR) присутні більш ніж у 30 органах і тканинах організму, що забезпечує його плейотропний ефект, і водночас сформовано уявлення про вітамін D як про D-гормон, що забезпечує ефект на геномному і негеномному рівнях [4, 7, 8].

Вітамін D є збірним терміном, який об'єднує ергокальциферол (D₂) і холекальциферол (D₃) – близькі за хімічною структурою сполуки, що належать до жиророзчинних вітамінів. Ергокальциферол (D₂) надходить в організм з їжею, включається в хіломікрони і транспортується лімфатичною системою у венозний кровотік, проходячи аналогічні з холекальциферолом етапи метаболізму. До продуктів харчування, які багаті на ергокальциферол, належать рибацький жир, печінка, яєчний жовток, однак з їжею надходить 10–20% від добової потреби у вітаміні D [4, 8]. Холекальциферол (D₃) утворюється в мальпігівому шарі епідермісу шкіри з 7-дегідрохолестерину в ході неферментативної, залежної від ультрафіолетового світла реакції фотолізу. При цьому активність процесу знаходиться в прямій залежності від інтенсивності опромінення і в зворотній – від ступеня пігментації шкіри. З віком вміст 7-дегідрохолестерину в епідермісі знижується, відповідно синтез вітаміну D₃ зменшується – після 65 років він може знижуватися більш ніж у 4 рази. В епідермісі холекальциферол зв'язується з вітамін-D-зв'язувальним білком, до 70% з кровотоку поглинається печінкою, а частина депонується в адипоцитах підшкірної жирової клітковини. При ожирінні холекальциферол депонується в більш глибоких шарах підшкірно-жирової клітковини, що ускладнює його біодоступність [6, 8, 10]. Перетворення 25(ОН)D₃ в найбільш активний метаболіт 1,25-дигідроксिवітамін D₃ (1,25(ОН)₂D₃) каталізується ферментом 25(ОН)D-1α-гідроксилазою, який кодується геном CYP27B1 і міститься здебільшого в нирках, а також в багатьох інших органах і тканинах (нормальні і пухлинні клітини епітелію шкіри, травного тракту, чоловічих і жіночих статевих органів, остеобласти й остеокласти, клітини судинної, центральної нервової та імунної систем) [4, 8, 11]. Найбільш активний метаболіт вітаміну D – 1,25(ОН)₂D₃ зв'язується з високоафінними ядерними рецепторами до вітаміну D (VDR), що регулює експресію генів [4, 12].

При низькій сироватковій концентрації 25(ОН)D₃ активність 25(ОН)D-1α-гідроксилази може бути недостатньою для підтримки тканинного рівня 1,25(ОН)₂D₃, достатнього для ефективного регулювання автокринної і паракринної функцій, росту і функціонування клітин, що пояснює наявність негативного кореляційного зв'язку між сироватковою концентрацією 25(ОН)D₃ та низкою хронічних захворювань [7, 11, 21].

Термін 25(ОН)D використовують для позначення суми 25(ОН)D₃ і 25(ОН)D₂. Його концентрація у сироватці крові

відображає сумарну кількість синтезованого в організмі і отриманого з їжею вітаміну D і є загально визнаним прямим лабораторним індикатором рівня вітаміну D у конкретної людини [12, 14, 15].

Більшість наукових даних, оприлюднених у 2002–2015 рр., переконливо свідчать, що недостатня забезпеченість вітаміном D, яка характерна для основної маси населення помірних географічних широт, істотно підвищує ризик розвитку не тільки рахіту та остеопорозу, а й цілої низки інших захворювань – онкологічних, серцево-судинних, інфекційних, автоімунних, цукрового діабету тощо.

Саме значний масив даних, представлених в публікаціях незалежних експертів, слугував науковою основою практичних пропозицій з широкого використання вітаміну D з метою зниження ризику розвитку і профілактики згаданих вище тяжких захворювань сучасної людини – пропозицій, які у 2010 р. стали предметом широкого обговорення в рамках як Загальноєвропейського парламенту, так і Сенату США. При цьому розглядалась пропозиція збільшення рекомендованої норми середньодобового споживання вітаміну D з 200–400 МО (5–10 мкг) до 2000 МО (50 мкг).

За кількісними критеріями найбільш поширеною є класифікація D-статусу, де оптимальним для здоров'я рівнем 25(ОН)D вважається рівень вище 30 нг/мл (30–60 нг/мл); недостатність вітаміну D визначається в межах 20–29 нг/мл; а дефіцит вітаміну D при концентрації у сироватці крові – менше 20 нг/мл [12, 15, 20, 23]. Інтоксикація вітаміном D розвивається при рівні 25(ОН)D у крові вище 150–200 нг/мл (375–500 нмоль/л) [15, 20].

Регуляція фосфорно-кальцієвого обміну – одна з основних і найбільш вивчених функцій вітаміну D, реалізація якої відбувається головним чином на рівні трьох органів-мішеней – кишечника, нирок і скелетної системи [4, 8]. Кальцитріол разом з паратгормоном і кальцитоніном традиційно об'єднують в групу кальцієрегулювальних гормонів, важливою функцією яких є підтримання в плазмі крові фізіологічного рівня кальцію за рахунок як прямого, так і опосередкованого впливу на органи-мішені. Різні біологічно активні форми вітаміну D беруть участь у регуляції одних і тих самих процесів кальцієвого метаболізму в різних його ланках.

Ефект вітаміну D і його активних метаболітів відносно імунної системи реалізується головним чином на рівні клітин – лімфоцитів і моноцитів/макрофагів [4, 7, 9, 21]. У клітинах у вогнищі запалення відзначається локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, що має виражений захисний характер [9]. У деяких дослідженнях встановлено, що за рівня 25(ОН)D у сироватці крові вище за 30 нг/мл гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів діагностують достовірно рідше, ніж за значень 25(ОН)D менше 10 нг/мл [14].

Адекватний фотосинтез у шкірі вітаміну D₃ розглядається як важливий антиканцерогенний чинник, а також як додатковий чинник у подоланні толерантності до глюкози, в боротьбі з ожирінням. На сьогодні встановлено зворотний зв'язок рівня 25(ОН)D і низки онкологічних захворювань (раку репродуктивних органів (грудної залози, матки, яєчників), колоректального раку тощо) [11]. За даними епідеміологічного аналізу встановлено зниження ризику виникнення колоректального раку вдвічі при концентрації 25(ОН)D більше 30 нг/мл; підвищення рівня 25(ОН)D в плазмі до значень 30–50 нг/мл співвідноситься зі зменшенням ризику виникнення раку грудної залози на 30–50% у жінок у період постменопаузи, раку яєчників – на 20–25%, раку ендометрія – на 35% [11].

Вітамін D бере участь у регуляції інтестинального гомеостазу, проникності кишкової стінки, бактеріальної ко-

лонізації коменсалами патогенної інвазії, секретії протимікробних пептидів [4, 8, 21].

На сьогодні отримано переконливі дані, що дефіцит вітаміну D під час вагітності підвищує ризик розвитку преєклампсії, невиношування, гестаційного цукрового діабету, запальних ускладнень, оперативного розродження [1, 5, 9, 13, 16, 17, 22].

Вагітність приводить до помітних змін метаболізму вітаміну D [17]. Активний гормональний метаболіт 1,25(OH)₂D відіграє важливу роль у функціонуванні системи мати–плацента–плід. При фізіологічній вагітності концентрація циркулюючого в материнській крові 1,25(OH)₂D підвищується вже з I триместру. Локальна продукція 1,25(OH)₂D може бути особливо важливою для підвищення його рівня на перших етапах вагітності, оскільки активність 1α-гідроксилази в децидуальній оболонці і плаценті досягає максимальних значень під час перших двох триместрів. Установлено, що локальна активація вітаміну D впливає на імплантацію частково через імуномодуляторні ефекти 1,25(OH)₂D, а частково шляхом регуляції генів-мішеней, пов'язаних з імплантацією. На сьогодні доведено, що 1,25(OH)₂D стимулює активність супресорних T-регуляторних клітин, які зумовлюють імунологічну толерантність і процеси, пов'язані з нормальною імплантацією. Під час вагітності 1,25(OH)₂D відіграє важливу роль в еклюдненні імунної відповіді у бік домінування Th2, оскільки *in vitro* 1,25(OH)₂D інгібує секрецію цитокінів типу Th1 і підвищує секрецію цитокінів типу Th2. Раннє підвищення рівня 1,25(OH)₂D можна пояснити його впливом на забезпечення повноцінного процесу імплантації, оскільки необхідність задовольняти підвищене споживання Ca для мінералізації скелета плода мала би збільшувати потребу у вітаміні D тільки на пізніх термінах вагітності.

Аналіз світової літератури переконливо свідчить, що дефіцит вітаміну D під час вагітності може не тільки зумовлювати дисрегуляцію фосфорно-кальцієвого обміну, але й погіршує мінералізацію кісткової системи плода, але й підвищувати ризик розвитку преєклампсії, гестаційного цукрового діабету, неонатальної гіпокальціємії, цукрового діабету 1-го типу, метаболічного синдрому, захворювань серцево-судинної системи тощо. Є дані, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з 2,7-кратним підвищенням ризику гестаційного цукрового діабету [17, 18]. Так, поширеність важкого дефіциту вітаміну D (менше 5 нг/мл) була вищою у пацієнок із гестаційним цукровим діабетом, ніж у вагітних з нормоглікемією [18].

З огляду практичної цінності і з позицій доказової медицини найбільший клінічний інтерес представляє безпрецедентне за дизайном і масштабом дослідження, нещодавно завершене у Норвегії (58–71° п.ш.). Це епідеміологічне національне проспективне когортне дослідження, що тривало 10 років (1999–2008 рр.), в яке було включено 23 423 вагітних. У більшості випадків (80%, n=18 695) вони отримували з ранніх термінів гестації (з їжею і/або у складі вітамінно-мінеральних комплексів) вітамін D у добовій дозі 200–800 МО. Інші отримували вітамінно-мінеральні комплекси без вітаміну D (8%, n=1798) або не отримували вітамінно-мінеральні комплекси зовсім (12%, n=2930). У норвезькому проекті превентивний вплив вітаміну D відносно преєклампсії чітко доведений. Установлений дозозалежний характер даного ефекту: максимальне зниження відносного ризику (на 29%) виявлене при споживанні не менше 600 МО (або 15 мкг) вітаміну D на добу, тоді як в мінімальних дозах ефективність була менш вираженою.

Є також непрямі дані, що підтверджують зв'язок між гіповітамінозом D і ризиком розвитку преєклампсії [5, 15]. Сезонні коливання ризику захворювань зазвичай викорис-

товують як індикатор зв'язку забезпеченості вітаміном D з тією або іншою патологією. Усі північні країни розташовані вище 35° п.ш., де брак ультрафіолетових променів в сонячному світлі з жовтня до березня означає практичну відсутність шкірного синтезу вітаміну D. Захворюваність на преєклампсію в цих країнах досягає піку взимку і знижується до мінімуму влітку і ранньої осені, співпадаючи з сезонними ритмами забезпечення вітаміном D. Ідея про те, що додавання вітаміну D може попередити преєклампсію, не є новою: одна з перших успішних спроб датується 30-ми роками минулого сторіччя.

За наявними в літературі епідеміологічними даними, вживання вітаміну D під час вагітності, окрім негайного ефекту щодо нівелювання ризику розвитку преєклампсії, справляє і віддалені ефекти. В одному з досліджень ризик розвитку преєклампсії знизився більш ніж удвічі у жінок, що отримували вітамін D регулярно протягом першого року життя. Аналогічно повідомлялося про зв'язок між забезпеченням вітаміном D у дитинстві і зниженням ризику виникнення діабету 1-го типу в дорослий період життя в одних і тих самих осіб, що дозволяє припустити наявність епігенетичних впливів забезпечення вітаміном D з утробного періоду. Отже, позитивні ефекти вітаміну D щодо ризику розвитку преєклампсії можуть виправдати вживання вітаміну D у дозах, більше тих, що необхідні для забезпечення материнської і фетальної нормокальціємії.

З накопиченням даних щодо взаємозв'язку акушерської та перинатальної патології і дефіцитом вітаміну D зрозуміло стає необхідність оцінювання забезпеченості організму вітаміном D на етапі прекоцепції та протягом гестаційного періоду. Американська асоціація педіатрів (2008) [23] і Ендокринне товариство США (2011) [10], заявляючи про виняткову роль вітаміну D для нормального розвитку плода і гестаційного процесу як особливого чинника ризику його дефіциту, рекомендували визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові всім вагітним з проведенням адекватної профілактики недостатності вітаміну D.

Тривалий час вважалося, що найбільш оптимальним для лікування і профілактики вітамін-D-дефіцитного стану є масляний розчин вітаміну D₃. Проте на сьогодні вивчені причини порушення всмоктування масляного розчину вітаміну D₃, серед яких розглядають синдром порушеного всмоктування в тонкому кишечнику (целіакія, гастроінтестинальна форма харчової алергії, ексудативна ентеропатія тощо), панкреатит, кістофіброз підшлункової залози, дизембріогенез ентероцитів, хронічний ентероколіт, хворобу Крона. На фармацевтичному ринку України представлена водорозчинна форма холекальциферолу у вигляді лікарського препарату Аквадетрим («Polpharma», Польща), 1 крапля якого містить 500 МО вітаміну D₃. Перевагами водного розчину вітаміну D₃ (Аквадетрим) є краще всмоктування з травного каналу (водний розчин вітаміну D₃ всмоктується у 5 разів швидше, а концентрація в печінці у 7 разів вище); висока швидкість абсорбції в тонкій кишці; менші напруження ферментних систем кишечника та потреба у кількості жовчі; більш тривалий ефект водного розчину (зберігається до 3 міс, тоді як масляного – до 4–6 тиж); швидке досягнення клінічного ефекту (через 5–7 днів після призначення D₃ і 10–14 днів при вживанні D₂); зручність і безпека лікарської форми; відсутність необхідності спеціальних умов для зберігання препарату.

Ураховуючи, що визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові сьогодні в Україні не входить до стандартів антенатального супроводу вагітності, а дані літературних джерел і власні дані [1, 2, 13, 16] свідчать про значну поширеність вітамін-D-дефіцитних станів у вагітних, нам видалося актуальним оцінити вплив водорозчинної форми холекальцифе-

Рівень 25(OH)D у жінок з різним ІМТ до вагітності, абс. число (%)

Рівень 25(OH)D, нг/мл	Обстежені жінки, n=183		
	ІМТ		
	20-26,9 кг/м ² , n=55 (30,1%)	27-29,9 кг/м ² , n=81 (44,3%)	30-35 кг/м ² , n=47 (25,7%)
≥30	28 (50,9)	25 (30,9)	5 (10,6)
21-29	20 (36,4)	37 (45,7)	26 (55,4)
<20	7 (12,7)	19 (23,5)	16 (34,0)

Таблиця 2

Розподіл обстежених жінок за рівнем 25(OH)D до вагітності, абс. число (%)

Група обстежених жінок			
Основна, n=75		Порівняння, n=35	
I-O підгрупа, n=50	II-O підгрупа, n=25	I-P підгрупа, n=25	II-P підгрупа, n=10
Рівень 25(OH)D, нг/мл			
21-29	<20	21-29	<20
50 (66,7)	25 (33,3)	25 (71,4)	10 (28,6)

ролу (вітамін D₃ у вигляді лікарського препарату Аквадетрим) на перебіг гестаційного процесу.

Мета дослідження: оцінювання впливу водорозчинної форми холекальциферолу (Аквадетрим) на перебіг гестаційного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі дослідження з метою оцінювання поширеності недостатності (29–20 нг/мл) або дефіциту (менше 20 нг/мл) вітаміну D обстежено 183 жінки віком від 20 до 38 років, які проходили обстеження на етапі планування вагітності. Вітамін-D-дефіцитний стан був виявлений у 125 (68,3%) пацієнток, з яких 110 жінок віком від 21 до 35 років (середній вік – 27,4±1,2 року) були включені у дане дослідження за наявності інформованої згоди.

Контрольну групу склали 58 жінок з достатньою забезпеченістю вітаміном D, у яких рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому склав 33,65±2,5 нг/мл.

Критерієм включення у дослідження, окрім недостатності або дефіциту вітаміну D, були відсутність вживання вітамінно-мінеральних комплексів, важких екстрагенітальних захворювань, сифілісу та ВІЛ, наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Для уникнення впливу визначених факторів ризику розвитку прееклампсії, загрози переривання вагітності у дослідження були включені жінки з необтяженим гінекологічним (відсутність порушень менструального циклу, запальних захворювань органів малого таза в анамнезі, генітального ендометріозу, безплідність у шлюбі) та акушерським анамнезом (планування першої вагітності).

Усі жінки були постійними мешканками міста Львова і Львівської області. Регіональними особливостями Західного регіону України, до якого належить Львівська область, є низька кількість годин сонячної інсоляції протягом року (1750 год). Середньорічний рівень сонячного випромінювання за день у Львівській області (сонячна стала) за місяць складає 2,92 кВт/год на м² за день, що менше необхідного для утворення достатнього рівня вітаміну D. Для уникнення впливу сезонного фактора на середній рівень 25(OH)D у сироватці крові первинне обстеження жінок проводили у серпні–жовтні з виключенням попереднього перебування у регіонах зі значною інсоляцією.

Пацієнтки з недостатністю або дефіцитом вітаміну D для оцінювання впливу Аквадетриму на перебіг гестаційного процесу були розподілені сліпим методом на дві групи.

В основну групу увійшли 75 жінок, які на етапі прекоцепції та перших 12 тижнів вагітності отримували препарати фолієвої кислоти та йодиду калію у офіційних дозах і водорозчинний вітамін D₃ у дозах від 500 до 1000 МО.

У групу порівняння увійшли 35 пацієнток, які на етапі прекоцепції та перших 12 тижнів вагітності отримували тільки препарати фолієвої кислоти та йодиду калію у офіційних дозах.

Вплив вживання водорозчинного вітаміну D₃ на перебіг вагітності оцінювали за частотою розвитку загрози переривання вагітності у I і II триместрах, передчасних пологів (з 22 до 36 тижнів вагітності) та прееклампсії, розвитком гестаційного цукрового діабету.

За ІМТ оцінювання проводили згідно з існуючими рекомендаціями: ІМТ 20–26 кг/м² – норма, ІМТ 27–29 кг/м² – стадія передожиріння та ІМТ 29–35 кг/м² – ожиріння. Скринінг та встановлення діагнозу гестаційного цукрового діабету проводили згідно з Наказом № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», верифікацію загрози переривання вагітності у різні терміни гестації проводили за сукупністю клінічних та ультрасонографічних параметрів.

Дослідження рівня 25(OH)D у сироватці крові проводили імунохімічним методом з електрохемилюмінесцентною детекцією на аналізаторі Cobas 6000 за тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія). Дослідження проводили на першому етапі, через 1, 3 і 6 місяців. Достатнім рівнем 25(OH)D у сироватці крові вважали концентрацію 30–60 нг/мл; недостатністю – концентрацію 25(OH)D 20–29 нг/мл; дефіцитом – рівень 25(OH)D менше 20 нг/мл [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Незважаючи на те що дослідження при ініціації першого етапу проводили в період найбільш оптимального часу рівня вітаміну D в організмі (серпень–вересень) концентрація 25(OH)D у сироватці крові, яка відповідала дефіциту вітаміну D, коливалась від 17,1 до 5,0 нг/мл і складала в середньому 11,32±4,23 нг/мл, а при недостатності вітаміну D становила в середньому 23,35±1,82 нг/мл (p<0,001). Вкрай важкий дефіцит вітаміну D (6,50±1,05 нг/мл) виявлений у 15 (35,7%) з 42 пацієнток з D-дефіцитом.

Частота дефіциту вітаміну D була вірогідно вищою у жінок з надмірною масою тіла (ІМТ 27–29,9 кг/м²) та ожирінням (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) (p<0,01) (табл. 1).

Найбільша частка жінок з достатнім рівнем забезпеченості вітаміном D спостерігалась у групі з ІМТ 20–26 кг/м², при цьому частка осіб з недостатністю вітаміну D збільшувалась зі зростанням ІМТ ($p < 0,01$) (див. табл. 1).

Для подальшого дослідження залежно від змін вітамін-D-статусу і режиму дозування препарату Аквадетрим пацієнтки груп спостереження були розподілені на підгрупи (табл. 2).

Пацієнтки I-O підгрупи з недостатнім рівнем вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $23,80 \pm 1,91$ нг/мл) отримували в якості прегравідарної підготовки Аквадетрим по 500 МО щоденно протягом 3 місяців.

Пацієнтки II-O підгрупи з дефіцитом вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $11,84 \pm 4,11$ нг/мл) отримували в якості прегравідарної підготовки Аквадетрим по 1000 МО щоденно протягом 3 місяців.

Визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові через 1 і 3 місяці зафіксувало позитивну динаміку змін в обох підгрупах (мал. 1).

В обох підгрупах спостерігалось зростання концентрації 25(OH)D у сироватці крові, при цьому у 32 (64%) пацієнток з недостатністю вітаміну D (I-O підгрупа) при вживанні 500 МО Аквадетриму щоденно протягом 3 місяців була досягнута нижня межа достатнього рівня вітаміну D ($31,7 \pm 1,2$ нг/мл) при $28,5 \pm 4,1$ в середньому у підгрупі ($p > 0,05$) (див. мал. 1).

У II-O підгрупі зростання рівня 25(OH)D у сироватці крові на тлі вживання 1000 МО Аквадетриму мало значні індивідуальні коливання, через 1 місяць рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому в 1,5 рази перевищував вихідний ($p < 0,05$), а через 3 місяці був досягнутий «зсув» лабораторного показника з «дефіцит вітаміну D» ($11,84 \pm 4,11$ нг/мл) до «недостатність вітаміну D» ($24,2 \pm 1,3$ нг/мл) ($p < 0,05$) у 18 (72%) з 25 пацієнток (табл. 3).

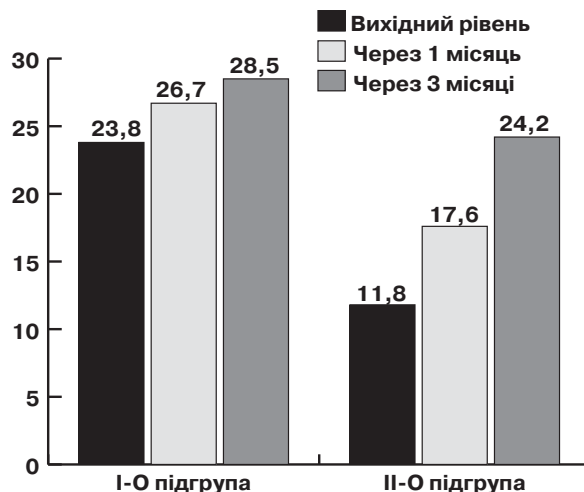
Пацієнткам обох підгруп основної групи до вагітності було рекомендовано продовжити вживання Аквадетриму у дозі 500 МО до настання вагітності та протягом I триместру.

Необхідно відзначити добру переносимість водного розчину вітаміну D₃ (Аквадетрим), оскільки в період застосування препарату у жодної пацієнтки не було зафіксовано будь-яких побічних ефектів і відмови від продовження терапії.

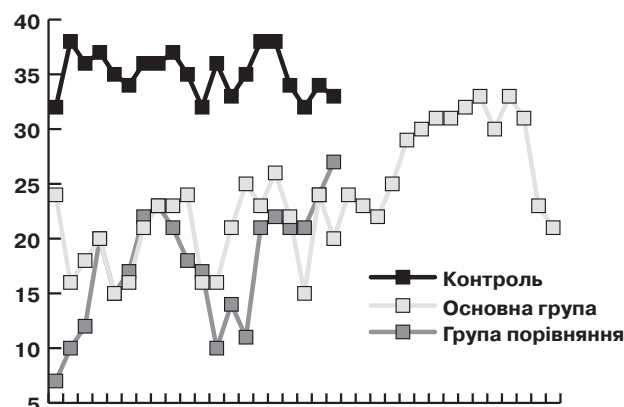
На другому етапі дослідження спостереження було продовжено за жінками, які завагітніли протягом 3 місяців від початку проведення дослідження: 35 пацієнтками основної групи, 20 – групи порівняння, і 20 – контрольної групи.

Як встановило дане дослідження, рівні 25(OH)D у сироватці крові на момент діагностування вагітності (5–6 тижнів гестації) в обстежених вагітних значно різнилися між собою (мал. 2).

Проведені раніше дослідження засвідчили значний рівень ускладнень вагітності у жінок з дефіцитом вітаміну D, що узгоджується з даними інших досліджень [12, 16, 18, 19].



Мал. 1. Динаміка змін концентрації 25(OH)D у сироватці крові пацієнток основної групи при вживанні Аквадетриму, нг/мл



Мал. 2. Рівні 25(OH)D у сироватці крові на момент діагностування вагітності (5–6 тижнів гестації), нг/мл

Аналіз перебігу гестаційного процесу у вагітних основної групи, груп порівняння і контролю зафіксував наявність зв'язку між D-статусом пацієнток до настання вагітності та частотою виникнення ускладнень (мал. 3).

Найвища частота ускладнень вагітності зафіксована у групі порівняння.

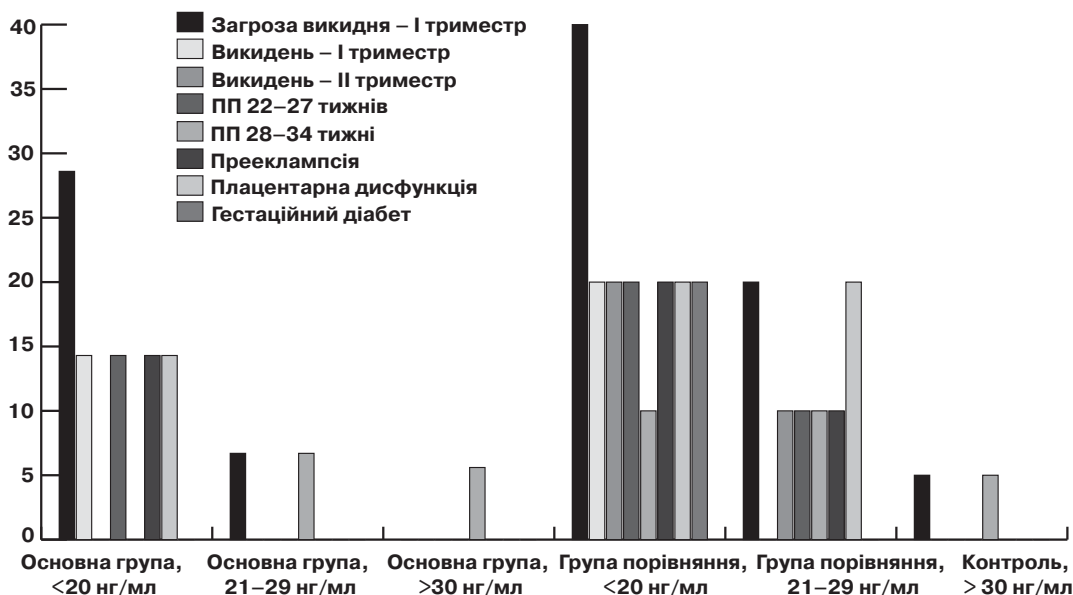
При неускладненому перебігу вагітності концентрація циркулюючого в материнській крові 1,25(OH)₂D підвищується вже з I триместру з подальшим прогресивним зростанням його рівня. Як зазначалось раніше, при низькій концентрації 25(OH)D у сироватці крові активність 25(OH)D-1α-гідроксилази може бути недостатньою для підтримки тканинного рівня 1,25(OH)₂D₃, не-

Таблиця 3

Розподіл обстежених жінок за рівнем 25(OH)D до вагітності та після курсу прекоцепційної підготовки, абс. число (%)

Група обстежених жінок								
Основна, n=75						Порівняння, n=35		Контроль, n=58
I-O підгрупа, n=50			II-O підгрупа, n=25			I-П підгрупа, n=25	II-П підгрупа, n=10	
До вагітності	Після 3-місячного вживання 500 МО Аквадетриму		До вагітності	Після 3-місячного вживання 1000 МО Аквадетриму				
Рівень 25(OH)D, нг/мл								
21-29	21-29	≥30	<20	<20	21-29	21-29	<20	≥30
50 (100)	18 (36)*	32 (64)	25 (100)	7 (28)	18 (72)*	25 (71,4)	10 (28,6)	30 (100)

Примітка. * – $p < 0,001$ між показниками підгруп основної групи до та після 3-місячного вживання препарату Аквадетрим.



Мал. 3. Перебіг гестаційного процесу в групах обстежених вагітних

обхідного для ефективного регулювання автокринної і паракринної функцій, росту і функціонування клітин. Це пояснює наявність негативного кореляційного зв'язку між сироватковою концентрацією 25(OH)D₃ та ускладненим перебігом гестаційного процесу, починаючи з ранніх термінів вагітності [4, 14]. Якщо концентрація 25(OH)D у сироватці крові вагітних у групі контролю в I триместрі становила 35,05±1,66 нг/мл, то у вагітних із загрозою викидня та мимовільним перериванням вагітності у I триместрі – 11,5±2,5 нг/мл (p<0,001).

Гестаційний цукровий діабет був діагностований у 2 (20%) випадках серед вагітних групи порівняння. Аналіз рівня забезпеченості організму вітаміном D у цих пацієнток засвідчив, що у всіх випадках мав місце дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D 7,0 і 11 нг/мл), при цьому в обох вагітних мало місце ожиріння II ступеня (ІМТ 33 і 35 кг/м²).

Загалом, частота невиношування вагітності до 21 тижня гестації при некоригованому у етапу прекоцепції дефіциті вітаміну D (група порівняння) склала 20% при 2,9% (p<0,001) в основній групі, пацієнтки якої отримували диференційовану корекцію дефіциту вітаміну D протягом 3 місяців прегравідарної підготовки.

Хоча обмежений контингент пацієнток, які були залучені у дослідження, не дозволяє робити остаточні узагальнення, слід відзначити, що частота пізніх ускладнень (розвиток плацентарної дисфункції, преєклампсії, дуже ранніх передчасних пологів) у вагітних, які диференційовано отримували препарат Аквадетрим з моменту підготовки до вагітності (500–1000 МО) і по 500 МО на день протягом I триместру, була вірогідно нижчою, ніж у вагітних, які не отримували препарату вітаміну D (див. мал. 3). Частота пізніх ускладнень вагітності в основній групі склала 5,7% при 20,0% у групі порівняння (p<0,001), що підкреслює важливість корекції недостатності та дефіциту вітаміну D з етапу прекоцепції та протягом гестаційного процесу. У той самий час, оскільки необхідно задовольняти підвищене споживання Са для мінералізації скелету плода, на пізніх термінах вагітності потреба у вітаміні D тільки зростає, що необхідно враховувати у плані ведення пацієнток з дефіцитом та недостатністю вітаміну D.

ВИСНОВКИ

1. Вітамін-D-дефіцитний стан на етапі підготовки до вагітності виявляють у 68,3% жінок репродуктивного віку.

При цьому вкрай важкий дефіцит вітаміну D (6,50±1,05 нг/мл) має місце у 35,7% пацієнток з D-дефіцитом. Найбільша частка жінок з достатнім рівнем забезпеченості вітаміном D спостерігається у групі з індексом маси тіла 20–26 кг/м², при цьому частка осіб з недостатністю вітаміну D збільшується зі зростанням ІМТ.

2. Установлена на сьогодні багатогранність функцій вітаміну D, з одного боку, і наявність низки акушерських та перинатальних ускладнень, що асоціюються з його дефіцитом в організмі, з іншого боку, вимагають скринінгового і цілеспрямованого обстеження вагітних на вміст вітаміну D у сироватці крові з його подальшою корекцією.

3. Застосування водорозчинної форми холекальциферолу (Аквадетрим, «Polpharma», Польща) у диференційованій дозі на основі визначеної недостатності або D-дефіциту протягом 3 місяців прегравідарної підготовки дозволяє ефективно проводити корекцію балансу вітаміну D. Вживання 500 МО Аквадетриму щоденно протягом 3 місяців у 64% пацієнток з дефіцитом і недостатністю вітаміну D дозволяє досягнути нижньої межі достатнього рівня вітаміну D (31,7±1,2 нг/мл). Щоденне вживання 1000 МО Аквадетриму протягом 3 місяців забезпечує «зсув» лабораторного показника за «дефіцит вітаміну D» (11,84±4,11 нг/мл) до «недостатності вітаміну D» (24,2±1,3 нг/мл) у 72% пацієнток.

4. Диференційована корекція недостатності та дефіциту вітаміну D з етапу прегравідарної підготовки та протягом I триместру гестації дозволяє зменшити частоту невиношування вагітності з 20% до 2,9% (p<0,001) і розвиток пізніх гестаційних ускладнень з 20% до 5,7%.

5. Призначення Аквадетриму у пацієнток з вихідними недостатністю та дефіцитом вітаміну D не може обмежуватись тільки прегравідарною підготовкою та I триместром вагітності, оскільки на пізніх термінах гестації необхідно задовольняти підвищене споживання Са для мінералізації скелета плода. Тому потреба у вітаміні D тільки зростає, що необхідно враховувати у плані ведення вагітних.

6. Отримані дані свідчать про доцільність вибору дози водорозчинного препарату холекальциферолу на основі визначення ступеня недостатності вітаміну D, що забезпечує досягнення оптимального ефекту, уникнення передозування та підвищення комплаєнсу пацієнток.

АКВАДЕТРИМ ВІТАМІН



Корекція нестачі та дефіциту вітаміну D з етапу планування та протягом вагітності



1 При плануванні вагітності та протягом першого триместру гестації:

- **500-1000 МО** щоденно

2 З 28-32-го тижнів вагітності щоденно:

- **500 МО** здоровим вагітним
- **1000-2000 МО** вагітним з групи ризику*

73% вагітних та лактуючих жінок на фоні прийому мультивітамінних комплексів мають D-вітамінний дефіцит**

82% педіатрів вже використовують Аквадетрим***



* Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 417 від 15.07.2011 р. ** Holick M. F., 2007. *** Вилиска лікарів згідно з даними МДМ, ІV квартал 2014 р. Аквадетрим Вітамін D₃, РС № UA/9205/01/01 від 21.06.2011, діє до 16.06.2016. **Склад:** 1 мл (приблизно 30 крапель) розчину містить холекальциферолу 15 000 МО. 1 крапля – 500 МО вітаміну D₃. **Лікарська форма.** Розчин водний для перорального застосування. **Фармакологічна група.** Вітаміни. **Препарати вітаміну D та його аналогів.** **Показання.** Профілактика рахіту у дітей; лікування рахіту та остеомаляції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Гіпервітаміноз D,** підвищений рівень кальцію в крові і сечі, сечокам'яна хвороба. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати перорально. Звичайна доза з метою профілактики рахіту доношеним дітям віком від 4-го тижня з правильним доглядом і достатнім перебуванням під дією сонячного світла становить 500 МО вітаміну D на добу, недоношеним – 1000 МО вітаміну D на добу. У сонячне літо можна обмежити дозу до 500 МО на добу. Краплі розводити у ложці рідини чи молока. **Побічні реакції.** Зазвичай, не спостерігаються при використанні у рекомендованих дозах. **Рідко** – втрата апетиту, нудота, підвищення рівня кальцію в крові і/або сечі, сечокам'яна хвороба та кальцифікація тканин, попуризація, алергічні реакції, у тому числі кропив'янка, висипання. Повна інформація про застосування препарату міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Представництво «Фармацевтичний завод «Польфарма С.А.»**, 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, під'їзд 11, поверх 5, тел.: (+38044) 498-90-07.

К вопросу профилактики осложнений течения беременности при недостаточности и дефиците витамина D

В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк, Н.И. Жемела, Л.И. Голота

Цель исследования: оценка влияния приема водорастворимой формы холекальциферола (Аквдетрим) на течение гестационного процесса.

Материалы и методы. Для оценки распространенности недостаточности (29–20 нг/мл) или дефицита (менее чем 20 нг/мл) витамина D было обследовано 183 женщины в возрасте 20–38 лет.

Основную группу составили 75 женщин, которые на стадии прекоцепции и первых 12 недель беременности получали кроме фолиевой кислоты и йодида калия в официальных дозах водорастворимую форму холекальциферола в дозах от 500 до 1000 МО; 35 пациенток, которые на стадии прекоцепции и первых 12 недель беременности получали только фолиевую кислоту и йодид калия в официальных дозах, вошли в группу сравнения. Влияние Аквдетрима на течение беременности оценивали по частоте угрозы и прерывания беременности в I и II триместрах, преждевременных родов (с 22 до 37 нед беременности), преэклампсии, развития гестационного сахарного диабета.

Исследование уровня 25(OH)D в сыворотке крови проводили иммунохимическим методом на анализаторе Cobas 6000 с тест-системами Roche Diagnostics (Швейцария) при включении в исследование, через 1, 3 и 6 месяцев. Достаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови считали концентрацию 30–60 нг/мл; недостаточностью – концентрацию 25(OH)D 20–29 нг/мл; дефицитом – менее чем 20 нг/мл.

Результаты. Недостаточность и дефицит витамина D выявлена у 68,3% обследованных, из которых 110 женщин в возрасте с 21 до 35 лет были включены в исследование. Контрольную группу составили 58 женщин с достаточным уровнем витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови в среднем $33,65 \pm 2,5$ нг/мл). При дефиците витамина D концентрация 25(OH)D в сыворотке крови колебалась от 17,1 до 5,0 нг/мл (в среднем $11,32 \pm 4,23$ нг/мл), а при недостаточности – в среднем $23,35 \pm 1,82$ нг/мл ($p < 0,001$). Тяжелый дефицит витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови – $6,50 \pm 1,05$ нг/мл) выявлен у 35,7% пациенток.

Частота дефицита витамина D была выше у женщин с избыточной массой тела (ИМТ 27–29,9 кг/м²) и ожирением (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) ($p < 0,01$).

Дозирование препарата Аквдетрим основывалось на степени недостаточности витамина D. В подгруппе I-O при средней концентрации 25(OH)D в сыворотке крови $23,80 \pm 1,91$ нг/мл получали Аквдетрим по 500 МЕ ежедневно в течение 3 месяцев до планируемой беременности.

В подгруппе II-O с дефицитом витамина D (25(OH)D в сыворотке крови в среднем $11,84 \pm 4,11$ нг/мл) получали Аквдетрим по 1000 МЕ ежедневно в течение 3 мес.

В обеих подгруппах было установлено возрастание концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Прием 500 МЕ Аквдетрима ежедневно в течение 3 месяцев у 64% пациенток с дефицитом и недостаточностью витамина D позволил достичь нижней границы достаточного уровня витамина D ($31,7 \pm 1,2$ нг/мл при $28,5 \pm 4,1$ нг/мл в среднем в подгруппе).

Во II-O подгруппе прирост концентрации 25(OH)D в сыворотке крови при приеме 1000 МЕ Аквдетрима имел значительные индивидуальные колебания: через 1 месяц уровень 25(OH)D в сыворотке крови в среднем в 1,5 раза превышал исходный ($p < 0,05$), а через 3 месяца был достигнут «сдвиг» лабораторного показателя с «дефицит витамина D» ($11,84 \pm 4,11$ нг/мл) до «недостаточность витамина D» ($24,2 \pm 1,3$ нг/мл) ($p < 0,05$) у 72% пациенток.

Частота невынашивания до 21 недели беременности при некорригированном дефиците витамина D составила 20% при 2,9% ($p < 0,001$) в основной группе, где пациентки получали Аквдетрим. Частота поздних осложнений беременности (развитие дисфункции плаценты, преэклампсии, ранние преждевременные роды) у беременных, которые получили Аквдетрим с момента подготовки к беременности (500–1000 МЕ) и по 500 МЕ в день в течение I триместра, был достоверно ниже – 5,7% при 20,0% в группе сравнения ($p < 0,001$).

Заключение. Дифференцированная коррекция недостатка и дефицита витамина D с этапа прегравидарной подготовки и в течение I триместра гестации препаратом Аквдетрим («Polpharma», Польша) позволяет уменьшить частоту невынашивания беременности с 20% до 2,9% и развитие поздних гестационных осложнений с 20% до 5,7%. Назначали Аквдетрима у пациенток с исходными недостаточностью и дефицитом витамина D не может ограничиваться только прегравидарной подготовкой и I триместром беременности, поскольку на поздних сроках гестации необходимо удовлетворять повышенное потребление Са для минерализации скелета плода и потребность в витамине D только растет, что необходимо учитывать в плане ведения беременных.

Ключевые слова: недостаточность и дефицит витамина D, Аквдетрим, невынашивание беременности, гестационный сахарный диабет.

To question of prophylaxis of the complicated motion of pregnancy at insufficiency and deficit of D-vitamin

V. Pyrohova, S. Shurpyak, N.I. Zhemela, L. Holota

The objective: was an estimation of influence of water-soluble form of cholecalciferol (Akvadetrin) on motion of gestational process.

Patients and methods. For the estimation of prevalence of failing (29–20 ng/ml) or deficit (less than 20 ng/ml) of D-vitamin of 183 women are inspected in age from 20 to 38.

A basic group was made by 75 women whom the stage of preconception and the first 12 weeks pregnancy got preparations of folic acid and iodide potassium in official doses and water-soluble form of cholecalciferol in doses from 500 to 1000 IU. 35 patients who on the stage of preconception and the first 12 weeks pregnancies got only preparations of folic acid and iodide potassium in official doses entered in the group of comparison.

Influence of water-soluble form of cholecalciferol on motion of pregnancy was estimated after frequency of miscarriage at first and second trimesters, premature births (from 22 to 36 weeks of pregnancy) and preeclampsia, by development of gestational diabetes.

Research of level 25(OH)D in the whey of blood conducted a immunochemical method on the analyzer of Cobas 6000 by kit of Roche Diagnostics (Switzerland) at plugging in research, through 1, 3 and 6 months. By a sufficient level 25(OH)D in the whey of blood counted a concentration 30–60 ng/ml; by insufficiency – concentration 25(OH)D 20–29 ng/ml; by a deficit is a level 25(OH)D less than 20 ng/ml.

Results. It was found out the insufficiency and deficit of D-vitamin state in 68,3% inspected from which 110 women in age from 21 to 35 were plugged in research. A control group was made by 58 women with sufficient well-being the D-vitamin (level 25 (OH) D in the whey of blood on the average $33,65 \pm 2,5$ ng/ml). At the deficit of D-vitamin concentration 25(OH) D in the whey of blood hesitated from 17,1 to 5,0 ng/ml (on the average $11,32 \pm 4,23$ ng/ml), and at the insufficiency of D-vitamin of made on the average $23,35 \pm 1,82$ ng/ml ($p < 0,001$). Extremely found out the heavy deficit of D vitamin ($6,50 \pm 1,05$ ng/ml) in 35,7% patients.

Frequency of deficit of vitamin of D was for certain higher for women with surplus mass of body (BMI 27–29,9 kg/m²) and obesity (BMI of 30,0–34,9 kg/m²) ($p < 0,01$).

The dosage of Akvadetrin was based on expressed of deficit of D-vitamin. Patient I-O sub-groups with the insufficient level of D-vitamin (level 25(OH)D in the whey of blood on the average $23,80 \pm 1,91$ ng/ml) got Akvadetrin for 500 IU daily during 3th months to planned pregnancy.

Patient II-O sub-groups with the deficit of D-vitamin (level 25(OH)D in the whey of blood on the average $11,84 \pm 4,11$ ng/ml) got Akvadetrin for 1000 IU daily during 3th months.

In both sub-groups there was growth of concentration 25(OH)D, here in 64% patients with the insufficiency of D-vitamin (I-O sub-group) at a reception 500 IU Akvadetrin daily during three months the lower limit of sufficient level of vitamin D ($31,7 \pm 1,2$ ng/ml) was attained at $28,5 \pm 4,1$ on the average in a sub-group. In II-O to the sub-group of growth of level 25(OH)D on a background a reception 1000 IU Akvadetrin little considerable individual vibrations, in 1 month level 25(OH)D on the average in 1,5 times exceeded a weekend ($p < 0,05$), and in three months the «change» of laboratory index of «deficit of vitamin D» ($11,84 \pm 4,11$ ng/ml) was attained in «insufficiency of vitamin D» ($24,2 \pm 1,3$ ng/ml) ($p < 0,05$) in 72%.

Frequency of miscarriage of pregnancy to 21 week of gestation at the uncorrected deficit of vitamin D was 20% at 2,9% ($p < 0,001$) in a basic group the patients of which got preparation of water-soluble cholecalciferol. Frequency of late complications of pregnancies (development of placenta dysfunction, preeclampsia, very early premature births) for pregnant, which are differentiated got preparation of Akvadetrin from the moment of preparation to pregnancy (500–1000 IU) and for 500 IU on a day during first a trimester, was for certain below, than for pregnant which did not get preparations of vitamin D. Frequency of late complications of pregnancy in a basic group was 5,7% at 20,0% in the group of comparison ($p < 0,001$).

Conclusion. Application of water-soluble form of cholecalciferol (Akvadetrin, «Polpharma», Poland) in the differentiated dosage during the 3th months of preconception allows effectively to conduct the correction of balance of vitamin D. The correction of failing and deficit of vitamin of D is differentiated from the stage of preconception and during first the trimester of gestation allows to decrease frequency of miscarriage of pregnancy from 20% to 2,9% and development of late gestational complications from 20% to 5,7%. Setting of Akvadetrin for patients with an initial shortage and deficit of vitamin of D can not be limited only by preconception and first trimester of pregnancy, as on the late terms of gestation it is necessary to satisfy the enhanceable consumption of Са for mineralization of skeleton of fetus and requirement in the vitamin of D grows only, that it is necessary to take into account the conducts of pregnant in a plan.

Key words: insufficiency and deficit of vitamin of D, Akvadetrin, miscarriage of pregnancy, gestational diabetes.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Шурпак Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Жемела Наталья Игоревна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Голота Любовь Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пирогова В.І. Вивчення D-статусу вагітних з ускладненим гестаційним процесом / В.І. Пирогова, Н.І. Жемела // Здоровье женщины. – 2015. – № 1 (97). – С. 105–107.
2. Пирогова В.І. Аналіз рівнів вітаміну D в сироватці крові вагітних в динаміці гестаційного процесу / В.І. Пирогова, Н.І. Жемела // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перспективні напрями розвитку сучасної перинатології». – м. Чернівці, 16 жовтня 2014. – Чернівці, 2014. – С. 100–104.
3. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – Т. 4 (08). – С. 24–29.
4. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинике XXI столетия: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 12. – С. 17–23.
5. Шилин Д.Е. Первичная профилактика преэклампсии кальцием и витамином D (с позиций акушерства, основанного на доказательствах) / Д.Е. Шилин // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 34–40.
6. Adams J.S. Update in Vitamin D / J.S. Adams // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 471–478.
7. Baeke F. Vitamin D: modulator of the immune system / F. Baeke // Curr. Opin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 10. – P. 482–496.
8. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D / D. Bikle // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 26–34.
9. Bodnar L.M. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy / L.M. Bodnar, M.A. Krohn, H.N. Simhan // J. Nutrition. – 2012. – Vol. 8. – P. 1157–1161.
10. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.
11. Garland C.F. Vitamin D for cancer prevention: global perspective / Garland C.F. // Ann. Epidemiol. – 2009. – Vol. 19. – P. 468–483.
12. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application / M.F. Holick // Ann. Epidemiol. – 2009. – Vol. 19 (2). – P. 73–78.
13. Holmes V.A. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study / V.A. Holmes, M.S. Barnes // Br J Nutr. – 2009. – V. 102 (6). – P. 876–881.
14. Holick M.F. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D / M.F. Holick // Clin. Rev. Bone. Miner. Metab. – 2009. – Vol. 7. – P. 2–19.
15. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. – 2011. – P. 1132 p.
16. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // Med. Hypotheses. – 2010. – Vol. 74, № 1. – P. 71–75.
17. Maghbooli Z. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy / Z. Maghbooli, A. Hossein-Nezhad // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 27–32.
18. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang, C. Qiu, F.B. Hu [et al.] // PLoS One. – 2008. – V. 3 (11). – P. 3753.
19. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia / L.M. Bodnar, J.M. Catov, H.N. Simhan [et al.] // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 9. – P. 3517–3522.
20. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pudowski [et al.] // Endokrynologia Polska, 2013.
21. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function / J. Sun // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 26. – P. 591–595.
22. Vitamin D deficiency in Egyptian mothers and their neonates and possible related factors / Nihal Mohamed El Rifai, Ghada Abdel Fattah Abdel Moety, Hassan Mostafa Gaafar, Dalia Ahmed Hamed // J. Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2014. – Vol. 27, № 10. – P. 1064–1068.
23. Wagner C.L. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents / Wagner C.L., Greer F.R. // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, № 5. – P. 1142–1152.

Статья поступила в редакцию 04.07.2016